

Carrier tripeptide with antifungal activity

Publication number: DE3412445
Publication date: 1985-10-10
Inventor: MEYER-GLAUNER WILHELM DR (DE)
Applicant: MEYER GLAUNER WILHELM DR
Classification:
- International: C07K5/09; C07K5/00; (IPC1-7): C07K5/08; A01N37/18;
A61K37/02
- European: C07K5/08B
Application number: DE19843412445 19840331
Priority number(s): DE19843412445 19840331

Report a data error here

Abstract of DE3412445

A carrier tripeptide in the form of L-Arg-tert-butyl-DL-glycyl-L-Phe is provided, with, in particular, greatly improved activity against *Candida albicans*, *Candida tropicalis* and *Cryptococcus neoformans* being found.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

①⑨ BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**
⑪ **DE 34 12 445 A 1**

⑤① Int. Cl. 4:
C07 K 5/08
A 61 K 37/02
A 01 N 37/18

⑳ Aktenzeichen: P 34 12 445.4
㉑ Anmeldetag: 31. 3. 84
㉒ Offenlegungstag: 10. 10. 85

Behördeneigentum

DE 34 12 445 A 1

㉑ Anmelder:
Meyer-Glauner, Wilhelm, Dr., 7400 Tübingen, DE

㉒ Vertreter:
Miehe, M., Dipl.-Chem., Pat.-Anw., 1000 Berlin

㉓ Erfinder:
gleich Anmelder

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤④ Carrier-Tripeptid mit antifungischer Wirksamkeit

Es wird ein neuartiges Carrier-Tripeptid in Form des L-Arg-tert.-butyl-DL-glycyl-L-phe geschaffen, wobei insbesondere stark verbesserte Wirksamkeit gegen *candida albicans*, *candida tropicalis* und *cryptococcus neoformans* festgestellt wird.

DE 34 12 445 A 1

European Patent Attorney
PATENTANWALT
MANFRED MIEHE
Diplom-Chemiker

3412445

D-1000 BERLIN 33 27.3.84
FALKENRIED 4
Telefon: (030) 831 19 50
Telegramme: INDUSPROP BERLIN
Telex: 0185 443

DR. W I L H E L M MEYER-GLAUNER
Albweg 7, 7400 Tübingen

Carrier-Tripeptid mit antifungischer Wirksamkeit

Patentansprüche

1. Das Tripeptid L-Argenyl-tert.-butyl-DL-glycyl-L-phenylalanin.
2. Antifungisches Mittel, insbesondere mit Wirksamkeit gegen *candida albicans*, enthaltend das Tripeptid gemäß Anspruch 1.

- 2 -

Die Erfindung stellt eine Fortbildung der Deutschen Patente deutsche Patentanmeldungen P 31 49 161.8 und P 32 33 679.9) dar. In diesen Patentschriften ist als Stand der Technik dargelegt, daß Olegopeptide mit relativ wenigen Aminosäureresten bemerkenswerte physiologische Eigenschaften besitzen. Des weiteren ist dort ausgeführt, daß zum Stand der Technik insbesondere gehört, daß Tripeptide der Type L-Arg-X-L-phe, wobei X einige wenige D-figurierte Aminosäurereste besitzt, antifungische Wirksamkeit besitzen.

Gegenstand der beiden genannten deutschen Patente ist die Variierung von X dahingehend, daß dieser Rest D-L-figuriert ist, jedoch durch Substitution der Aminosäure abgewandelt ist. Die so erhaltenen Tripeptide zeigen Wirksamkeit gegenüber candida albicans, candida tropicalis, aspergillus fumigatus und aspergillus flavus. Auch ist die Wirksamkeit gegenüber trichophyton metagrophytes nachgewiesen worden.

Einschlägige Untersuchungen haben nun gezeigt, daß das Tripeptid L-Argenyl-tert.-butyl-DL-glycyl-L-phenylalanin gegenüber den in den genannten Patentschriften angegebenen Tripeptiden eine sehr erheblich verbesserte Wirksamkeit gegenüber candida albicans, candida tropicalis und cryptococcus neoformans aufweist, und zwar liegt die minimale Hemmkonzentration in der Größenordnung von wenigstens 10 mal besser.

Der Erfindungsgegenstand wird nachfolgend beispielsweise erläutert.

Beispiel 1

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindung kann ausgehend von den drei Komponenten mittels des Merrifield Verfahrens (Feststoffphase-Verfahren) erfolgen. Hierbei wird zunächst eine Chlormethylierung eines Copolymeren aus 98% Styrol und 2% Divinylbenzol, sodann Anesterung der N--t-BOC-Aminosäure an das Trägerharz in Form des genannten Copolymer,

Anwendung von DCCI als Kupplungsreagens und sodann ein Ablösen des fertigen, geschützten Peptids als freie Säure mit Bromwasserstoffsäure und Trifluoressigsäure oder Essig oder mit Bor durchgeführt. Die Acetylierung des N-terminalen L-Argininrestes mit Acetanhydrid/Pyridin wird vermittels des Verfahrens von Merrifield ausgeführt. Die α -Carboxamidbildung an dem C-terminalen L-Phenylalanin wird vermittels eines Verfahrens durchgeführt, bei dem ein Benzhydrylamin-Harz angewandt wird. Nach der Fluorwasserstoffabspaltung werden die Peptide vermittels Säulenchromatographie mit Silikagel gereinigt. Die Peptide werden bei 4°C mit n-Butanol:H₂O:Essigsäure in einem Verhältnis von 4:2:1 eluiert. Die bei den antifungischen Untersuchungen angewandten Tripeptide erwiesen sich als homogen vermittels Dünnschichtchromatographie an Silikagel unter Anwenden von drei Lösungsmittelsystemen. Die relativen Aminosäure Zusammensetzungen werden unter Anwenden eines Beckman 121 Aminosäureanalysators bestätigt.

Beispiel 2

Die antifungische Wirksamkeit wird gegenüber *candida albicans*, *candida tropicalis* und *cryptococcus neoformans* getestet. Die Untersuchungen wurden in einem yeast nitrogen base Medium mit einem Glukosegehalt von 2% und einem p_H-Wert von 7,2 durchgeführt. Die Zellzahl zu Versuchsbeginn beläuft sich auf 10⁴/ml. Die Tests werden in Mikrotiterschalen durchgeführt und es wird 24 Stunden bei 30°C inkubiert.

Es wird hierbei festgestellt, daß sich die minimale Hemmkonzentration gegenüber *candida albicans* auf 0,32 Mikrogramm pro Milliliter, gegenüber *candida tropicalis* auf 0,64 Mikrogramm pro Milliliter und gegenüber *cryptococcus neoformans* auf 0,16 Mikrogramm pro Milliliter beläuft.